

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 中 宏 明
主 論 文 題 名				
Therapeutic impact of dietary vitamin D supplementation for preventing right ventricular remodeling and improving survival in pulmonary hypertension (肺高血圧における右室リモデリング抑制および生存率改善に及ぼすビタミンD投与の効果)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) は、肺血管リモデリングおよび血栓による肺血管抵抗の上昇に伴い、右心不全、そして最終的には死に至る予後不良の疾患である。近年のPHに対する治療法の発展に伴いその予後は大幅に改善されたが、依然として致死的であり、更なる治療法の開発が求められている。ビタミンDは<i>in vitro</i>において、①エンドセリン誘発血管平滑筋細胞増殖を抑制する、②線維芽細胞の線維化を抑制する、③一酸化窒素の産生を増加させる、といった報告があり、ビタミンDがPHの病態進展に関与し、その投与が新規治療法となる可能性が考えられる。</p> <p>そこで、本研究ではPH患者における血清25-ヒドロキシビタミンD [25(OH) D] 濃度を測定し、PHの重症度との相関関係を検討した。その結果、PH患者の多く (95.1%) がビタミンD不足であり、また、PH患者における血清25(OH) D濃度の低下は、平均肺動脈圧および肺血管抵抗の上昇、ならびに心拍出量の低下に相関していることを見出した。さらに、肺動脈性肺高血圧 (PAH) 患者では慢性血栓塞栓性肺高血圧患者に比較して血清25(OH) D濃度が有意に低く、PAH患者における血清25(OH) D濃度の低下は、心拍出量の低下に相関していた。しかしながら、この結果からは、ビタミンD欠乏がPHそのものによって引き起こされているのか、あるいは病態の進展に影響を及ぼしているのかは明らかではない。そこで、ビタミンDとPHのcause-result relationshipを明らかにするために、血管内皮細胞増殖因子阻害薬SU5416+低酸素誘発PHラットに通常飼料または高用量ビタミンD飼料を給餌し、生存率を改善することができるか否か、および肺血管ならびに右室リモデリングを抑制できるか否かを検討した。結果として、ビタミンD投与により血清25(OH) D濃度は上昇し、PHラットの生存率が改善した。また、PHラットに対するビタミンD投与は筋性肺動脈の中膜肥厚および右室圧上昇に対し抑制効果を認めなかったが、右室心筋の肥大およびBNP発現量を有意に抑制した。さらに、経時変化を検討した結果も同様に右室圧上昇に対し抑制効果を認めなかったが、右室リモデリングを有意に抑制した。</p> <p>以上より、本研究は、血清25(OH) D濃度の低下がPHの重症度および右室不全に相関することを明らかにするとともに、PHラットに対するビタミンD投与は病的な右室リモデリングの抑制を介してPHの予後を改善することを示した。これらの結果により、ビタミンDはPH患者において新たな治療選択肢となり得る可能性が示唆された。</p>				